

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6140187号
(P6140187)

(45) 発行日 平成29年5月31日 (2017.5.31)

(24) 登録日 平成29年5月12日 (2017.5.12)

(51) Int. Cl. F I
A 6 1 K 51/00 (2006.01) A 6 1 K 49/02 C
A 6 1 P 43/00 (2006.01) A 6 1 P 43/00

請求項の数 8 (全 11 頁)

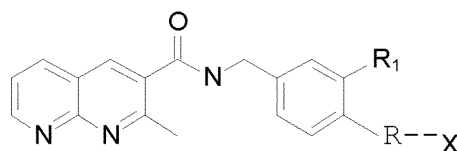
| | | | |
|---------------|-------------------------------|-----------|----------------------|
| (21) 出願番号 | 特願2014-548735 (P2014-548735) | (73) 特許権者 | 514154709 |
| (86) (22) 出願日 | 平成24年12月18日 (2012.12.18) | | レスピラトリウス アクチエボラグ |
| (65) 公表番号 | 特表2015-500873 (P2015-500873A) | | Respiratorius AB |
| (43) 公表日 | 平成27年1月8日 (2015.1.8) | | スウェーデン王国 エス-223 81 |
| (86) 国際出願番号 | PCT/SE2012/051421 | | ルンド, シェーレヴェーゲン 2 |
| (87) 国際公開番号 | W02013/095273 | (74) 代理人 | 110001302 |
| (87) 国際公開日 | 平成25年6月27日 (2013.6.27) | | 特許業務法人北青山インターナショナル |
| 審査請求日 | 平成27年12月17日 (2015.12.17) | (72) 発明者 | ヨハンソン, マルティン |
| (31) 優先権主張番号 | 1151249-8 | | スウェーデン王国 エス-216 22 |
| (32) 優先日 | 平成23年12月22日 (2011.12.22) | | リムハム, ルドベックスガータン 109 |
| (33) 優先権主張国 | スウェーデン (SE) | | |
| (31) 優先権主張番号 | 61/579, 113 | 審査官 | 小森 潔 |
| (32) 優先日 | 平成23年12月22日 (2011.12.22) | | |
| (33) 優先権主張国 | 米国 (US) | | |

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 心筋灌流イメージング用造影剤

(57) 【特許請求の範囲】

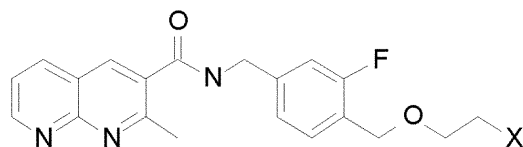
【請求項 1】

心筋灌流イメージング用の医薬組成物であって、前記医薬組成物がイメージング剤、及び薬学的に許容される担体、希釈液、緩衝液を含み、前記イメージング剤が次の構造

[式中、 R_1 は H、F、 CF_3 、Cl であり、R はリンカーであり、X は前記イメージング剤の フッ素同位体、臭素同位体、塩素同位体又はヨウ素同位体などのハロゲン同位体又は薬学的に許容される塩である] を有することを特徴とする 医薬組成物。

【請求項 2】

請求項 1 に記載の 医薬組成物 において、前記イメージング剤が次の構造



を有することを特徴とする医薬組成物。

【請求項 3】

請求項 1 に記載の医薬組成物において、前記リンカーが、直鎖、分岐若しくは環状のアルキル、アリール、エーテル、ポリヒドロキシ、ポリエーテル、ポリアミン、複素環式、芳香族、ヒドラジド、ペプチド、ペプチド又はこれらの組合せからなる群から選択されることを特徴とする医薬組成物。

10

【請求項 4】

請求項 1 乃至 3 の何れか 1 項に記載の医薬組成物において、X が、 ^{18}F 、 ^{19}F 、 ^{20}I 、 ^{121}I 、 ^{122}I 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{125}I 、 ^{127}I 、 ^{131}I 、 ^{51}Cl 、 ^{37}Cl 、 ^{75}Br 、 ^{76}Br 、 ^{77}Br 、 ^{79}Br 、 ^{80}Br 、 $^{80\text{m}}\text{Br}$ 又は ^{81}Br であることを特徴とする医薬組成物。

【請求項 5】

請求項 4 に記載の医薬組成物において、X が ^{18}F 又は ^{19}F であることを特徴とする医薬組成物。

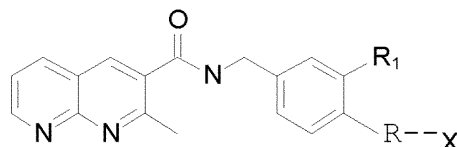
20

【請求項 6】

キットであって、請求項 1 乃至 5 の何れか 1 項に記載の医薬組成物及び前記キットの使用の仕方の説明書を含むことを特徴とするキット。

【請求項 7】

次式

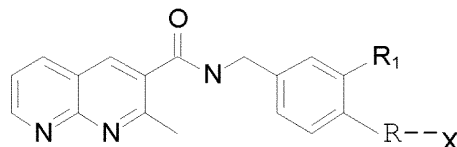


30

〔式中、 R_1 は H、F、 CF_3 、Cl であり、R はリンカーであり、X はメシラート、トリフラート及びノナフラートからなる群から選択される脱離基〕を有する化合物を含む診断用キットであって、前記キットが請求項 1 乃至 5 の何れか 1 項に記載の医薬組成物を調製するために使用されることが可能であることを特徴とする診断用キット。

【請求項 8】

心筋灌流イメージング用の診断剤の製造におけるイメージング剤の使用であって、前記イメージング剤が次の構造



40

〔式中、 R_1 は H、F、 CF_3 、Cl であり、R はリンカーであり、X は前記イメージング剤のフッ素同位体、臭素同位体、塩素同位体又はヨウ素同位体などのハロゲン同位体又は薬学的に許容される塩である〕を有することを特徴とする使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本開示は、心筋灌流イメージング用イメージング剤、心筋灌流イメージング用医薬組成物、及び心筋灌流イメージング方法に関し、当該方法は、イメージング成分に連結した化

50

合物を患者に投与するステップであって、前記化合物がMC-1に結合するステップと、画像診断を使用して患者をスキャンするステップとを含む。本発明は、前記イメージング剤、又はイメージング成分に連結した前駆体化合物若しくは連結していない前駆体化合物を含むキットにも関する。

【背景技術】

【0002】

冠動脈疾患(CAD)は西洋社会における主要死因である。診断及び予後のためのイメージング技術は、CADを治療して死亡率を低減するためにきわめて重要である。心筋血流を評価して必要な治療(手術の場合が多い)を決定するためのイメージングは、CADのヘルスケアに不可欠な部分である。現時点では単一光子放出型コンピューター断層撮影法(SPECT)がCADイメージングの主力であるが、改良された診断方法が必要である。

10

【0003】

心臓細胞、心筋は、ミトコンドリアの細胞内密度、重量百分率がきわめて高い。したがって、ミトコンドリアに選択的に結合する化合物は心筋内で濃度が高まるであろうという推測がなされた。ミトコンドリア複合体I(MCI)に結合することによって作用する特定の殺虫薬がある。この殺虫薬の群には、ロテノン、ピリダベン、テブフェンピラド及びフェナザキンが含まれる。このような、MCIに対して選択的な化合物は、ミトコンドリアを豊富に含む組織のイメージングに使用することができるであろうと考えられた。心筋血流イメージング用の、標識したロテノンの使用に関する特許が2001年に開示された。

20

【0004】

2005年、BMSは特許(国際公開第2005/079391号パンフレット)を申請し、CADにおける心筋血流の診断及びイメージング用のPETリガンドとして使用するための、殺虫薬ピリダベン、テブフェンピラド及びフェナザキンを基にした¹⁸F標識化合物を記載している。BMSの諸特許は後にLantheus Medical imagingによって取得された。ピリダベン、フルルピラダズ(flurpiradaz)(BMS747158)を基にした化合物のうちの1つは広範に研究され、現在、心筋イメージングの第III相試験が行われている。フルルピリダズ(Flurpiridaz)では、心筋機能についてSPECT剤^{99m}Tcセスタミビより優れた評価が得られることがわかっている。

30

【0005】

Respiratoriusは、スウェーデンのLundを拠点とする製薬会社であり、新規な気管支拡張薬の発見に取り組んできた。Respiratoriusの発見の取り組みの中核は、ヒト気道組織をex vivoで弛緩させることができる小分子のスクリーニングである。この工程の中で、一連の新規な1,8ナフチリジン類が、効力の強い気管支弛緩化合物として発見された(特許出願国際公開第/2010/097410号パンフレットに記載)。さらなる薬理学的な研究の結果、このクラスの化合物のメンバーはミトコンドリア複合体Iに結合し、これを抑制することがわかった。

【発明の概要】

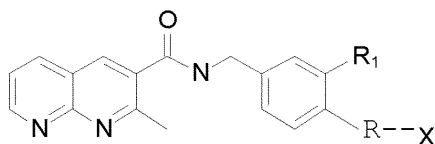
40

【0006】

驚くべきことに、1,8-ナフチリジンクラスに属する気管支拡張化合物は、気道平滑筋を弛緩させることによってミトコンドリアの機能を抑制すること、ミトコンドリアの機能を変更すること、又はミトコンドリア複合体Iに結合することもできるということがわかった。化合物がイメージング成分で標識されていれば、心筋灌流イメージング用の有益な診断用マーカーが利用可能になるであろう。

【0007】

本発明は、次の構造を有するイメージング剤



[式中、 R_1 は H、F、 CF_3 、Cl であり、R はリンカーであり、X は前記イメージング剤のイメージング成分又は類似体若しくは薬学的に塩である] に関する。

【 0 0 0 8 】

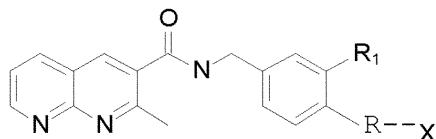
本発明は、第 2 の態様において、上記のイメージング剤及び薬学的に許容される担体、希釈液、緩衝液を含む医薬組成物に関する。このイメージング剤及び組成物は心臓での取込みが高く、非標的比は再分布を最小に抑えたものとなる。さらに、より良好な画質並びに疾患の検出及び診断をもたらすことになる。心筋での取込み量対流動量はほぼ線形で、即ち $5 \text{ mL} / \text{min} / \text{g}$ (高初回通過抽出) までは得られることになる。絶対的な心筋での流動量の定量化が可能になり、運動負荷及び薬物負荷の両方で効果的となろう。適切な安全性プロファイルを有するであろうし、単位用量として利用可能になるであろう (18 F 標識化合物など)。

【 0 0 0 9 】

本発明は、第 3 の態様において、患者に、診断上有効量の、上記で定義したイメージング剤又は医薬組成物を投与するステップと、患者の心臓の画像を得るステップとを含む、患者における心臓のイメージング方法に関する。

【 0 0 1 0 】

本発明は、最後の態様において、次式を有する化合物を含む診断用キットにおいて



[式中、 R_1 は H、F、 CF_3 、Cl であり、R はリンカーであり、X はトシラート、メシラート、トリフラート、ノナフラート及びハロゲンからなる群から選択される脱離基、又は前記化合物の類似体である]、前記キットが上記で定義したイメージング剤を調製するために使用されることが可能な、診断用キットに関する。

【 図面の簡単な説明 】

【 0 0 1 1 】

【 図 1 】 図 1 は、イメージング化合物を生成する合成経路を示す。

【 発明を実施するための形態 】

【 0 0 1 2 】

定義

本願及び本発明の内容において、次の定義を適用する。

【 0 0 1 3 】

「薬学的に許容される塩」という用語は、遊離塩基の生物学的効力及び特性を保有し、無機酸又は有機酸、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p - トルエンスルホン酸、サリチル酸、リンゴ酸、マレイン酸、コハク酸、酒石酸、クエン酸などとの反応によって得られる塩を指す。

【 0 0 1 4 】

類似体とは、化学構造において親化合物と異なる分子、例えば同族体 (化学構造における増分、例えばアルキル鎖長の差異などにより異なる)、分子フラグメント、1 つ又は複数の官能基によって異なる構造体、イオン化における変化体である。構造類似体は、定量的構造活性相関 (Q S A R) を使用し、Remington (The Science and Practice of Pharmacology, 第 19 版 (1995)),

10

20

30

40

50

第28章)に開示されているものなどの技術によって見出されることが多い。

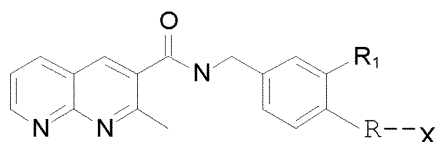
【0015】

「連結基」という用語は、本明細書で使用する場合、分子の他の2つの部分の間のスペーサーとしての役目をする、当該分子のある部分を指す。連結基は、本明細書に記載するような他の機能も果たす場合がある。連結基の例には、直鎖、分岐若しくは環状のアルキル、アリール、エーテル、ポリヒドロキシ、ポリエーテル、ポリアミン、複素環式、芳香族、ヒドラジド、ペプチド、ペプチド、若しくは他の生理学的に適合性のある共有結合基又はこれらの組合せが含まれる。

【0016】

本発明は、第1の実施形態において、次の構造を有するイメージング剤

10



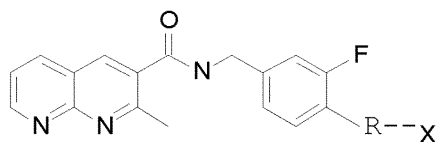
[式中、 R_1 はH、F、 CF_3 、Clであり、Rはリンカーであり、Xは前記イメージング剤のイメージング成分又は類似体若しくは薬学的に許容される塩である]に関する。

【0017】

Rは直鎖アルキル、エチレングリコール(エーテル)又はポリエチレングリコールとすることができる。

20

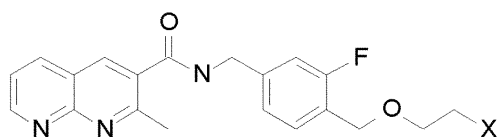
【0018】



[式中、Rはリンカーであり、Xはイメージング成分である]である1つの例。

【0019】

以下に示す式：



30

[式中、Xはイメージング成分である]を有するイメージング剤である別の例。

【0020】

Xは、フッ素同位体、臭素同位体、塩素同位体又はヨウ素同位体などのハロゲン同位体とすることができる。その例には、 ^{18}F 、 ^{19}F 、 ^{120}I 、 ^{121}I 、 ^{122}I 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{125}I 、 ^{127}I 、 ^{131}I 、 ^{35}Cl 、 ^{37}Cl 、 ^{75}Br 、 ^{76}Br 、 ^{77}Br 、 ^{79}Br 、 ^{80}Br 、 ^{80m}Br 、 ^{81}Br 又は ^{64}Cu が含まれる。特定の例において、 ^{18}F 又は ^{19}F が使用される。

40

【0021】

本発明は、別の実施形態において、上記で定義したイメージング剤、及び薬学的に許容される担体、希釈液又は緩衝液を含む医薬組成物に関する。

【0022】

「薬学的に許容される」とは、活性成分、即ちペプチド、ポリペプチド又はこれらの変異体の生物学的活性の効力を低減しない無毒性の材料を意味する。かかる薬学的に許容される緩衝液、担体又は添加剤は当該技術分野において周知である(Remington's Pharmaceutical Sciences, 第18版, A. R. Gennaro, Ed., Mack Publishing Company (1990)及びha

50

ndbook of Pharmaceutical Excipients, 第3版, A. Kibbe, Ed., Pharmaceutical Press (2000)を参照。

【0023】

「緩衝液」という用語は、pHを安定化させるために酸-塩基混合物を含有する水性溶液を意味するものとする。

【0024】

「希釈液」という用語は、医薬調製物中のペプチドを希釈するための水性又は非水性の溶液を意味するものとする。希釈液は、塩類溶液、水、ヒト血清アルブミン、例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン(及びその塩)、ホスファート、シトラート、ピカルボナート、エタノールを含めたアルコール、滅菌水、生理食塩水、又は塩化物塩及び若しくは重炭酸塩、若しくはカルシウム、カリウム、ナトリウム及びマグネシウムなどの正常な血漿陽イオンを含有する平衡イオン溶液のうち1種又は複数種とすることができる。標識化合物は、1.0~50ミリキュリー、例えば1.0~10、10~20、20~30、30~40、40~50ミリキュリーで存在することができる。

【0025】

本発明による医薬製剤は全身的に投与することができる。投与経路には、非経腸(静脈内、皮下及び筋肉内)、経口、非経腸、経腔及び経直腸が含まれる。好適な調製物の形態は、例えば分散剤、懸濁剤、エアロゾル、ドロップル(drople)又はアンプル形態の注射可能な溶液剤、さらには活性な化合物を持続性放出する調製物であり、これらの調製物には、通例、添加剤、希釈液又は担体が上記のとおり使用される。

【0026】

本発明のイメージング剤は、患者におけるイメージング方法を含むイメージング方法において使用することができる。例えば、当該方法は、注射(例えば静脈内注射)、点滴又は任意の他の既知の方法によってイメージング剤を患者に投与するステップと、目的とする事象の位置が特定されている対象の心臓をイメージングするステップとを含むことができる。

【0027】

当業者には容易にわかるであろうが、投与されることになる有用な投与量及び具体的な投与方法は、年齢、体重、企図される診断用途、及び例えば懸濁剤、乳剤、マイクロスフェア、リボソームなどの製剤の形態のような要因によって変化するであろう。

【0028】

一般に、投与量は低めのレベルで投与され、所望の診断効果(例えば画像の生成)が得られるまで増加させられる。1つの実施形態では、上記のイメージング剤は、静脈内注射により、通常、食塩溶液の形態で、体重70kgにつき約0.1~約100mCiの用量(さらに投与量範囲の全ての組合せ及びサブ組合せ並びにその中の特定の投与量)で投与することができ、又は、ある実施形態では、約0.5~約50mCiの用量で投与することができる。イメージングは当業者に周知の技術を使用して実施される。

【0029】

本発明の別の態様は、判断(例えば検出)、イメージング、及び/又は心臓の少なくとも一部のモニタリング用のイメージング剤/診断用薬を調製するための診断用キットを提供する。本発明の診断用キットは、本発明の所定の量の反応剤(例えば造影剤前駆体)を含む滅菌の非発熱性製剤、並びに任意選択で、以下にさらに詳細に記載する他の成分、例えば、キレート剤、溶媒、緩衝液、ニュートリゼーション(neutralization)促進剤、凍結乾燥促進剤、安定化促進剤、可溶化促進剤及び静菌剤を含有する1つ又は複数のバイアルを含むことができる。

【0030】

造影剤の調製及びキットにおいて有用な緩衝液の非限定的な例の一部には、例えば、リン酸緩衝液、クエン酸緩衝液、スルホサリチル酸緩衝液及び酢酸緩衝液が含まれる。より完璧なリストは米国薬局方に見出すことができる。

10

20

30

40

50

【0031】

造影剤の調製及びキットにおいて有用な凍結乾燥促進剤の非限定的な例の一部には、例えば、マンニトール、ラクトース、ソルビトール、デキストラン、F I C O L L . R T M . ポリマー及びポリビニルピロリジン (P V P) が含まれる。

【0032】

造影剤の調製及びキットにおいて有用な安定化促進剤の非限定的な例の一部には、例えば、エタノール、アスコルビン酸、エタノール、システイン、モノチオグリセロール、亜硫酸水素ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、ゲンチシン酸及びイノシトールが含まれる。

【0033】

造影剤の調製及びキットにおいて有用な可溶化促進剤の非限定的な例の一部には、例えば、エタノール、グリセリン、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、モノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタン、モノオレイン酸ソルビタン、ポリソルベート、ポリ(オキシエチレン)-ポリ(オキシプロピレン)-ポリ(オキシエチレン)ブロックコポリマー(「Pluronic s . R T M . 」)及びレシチンが含まれる。

【0034】

造影剤の調製及びキットにおいて有用な静菌剤の非限定的な例の一部には、例えば、ベンジルアルコール、塩化ベンザルコニウム、クロロブタノール、及びメチルパラベン、プロピルパラベン又はブチルパラベンが含まれる。

【0035】

本発明による化合物及び組成物は、陽電子放出断層撮影法 (P E T) 及び単一光子放出型コンピューター断層撮影法 (S P E C T) などのイメージング技術を用いて使用することができる。P E T イメージングとは、患者に投与された放射性核種化合物からの陽電子の放出から放射線を検出することを基に、生理学的画像を取得するという診断検査である。放射性核種化合物は、一般に、静脈内注射によって投与される。P E T 画像の色又は明るさの度合いの違いによって、組織又は器官の機能のレベルの差異が示される。S P E C T イメージングとは、コンピューター支援による器官の画像の再構成と組み合わせた3次元の技術であり、解剖学的構造及び機能の両方を明らかにする。P E T イメージングの場合と同様に、S P E C T イメージングを受ける患者は放射性トレーサーを投与される。P E T 画像及びS P E C T 画像を使用して種々の疾患を評価することができ、これらの画像は、腫瘍学、心臓学及び神経学の分野で広く使用されている。

【0036】

造影剤の合成方法

一般に、本明細書に記載するイメージング剤は、少なくとも第1の成分と第2の成分とを、結合がその間に形成されるように反応させることによって合成することができる。例えば、 ^{18}F 標識化合物は、少なくとも1つの成分に結合している適切な脱離基の置換を経由して2つの成分を反応させることによって合成することができる。かかる脱離基の例には、スルホン酸エステル、例えばトルエンスルホン酸エステル (トシラート、 $\text{TsO}-$)、メタンスルホン酸エステル (メシラート、 $\text{MsO}-$) 若しくはトリフルオロメタンスルホン酸エステル (トリフラート、 $\text{TfO}-$)、ノナフラート又はハロゲンが含まれる。脱離基は、ハロゲン化物、ホスフィンオキシド (光延反応による)、又は分子内脱離基 (エポキシド又は環状硫酸エステルなど) とすることもできる。精製は一般に逆相クロマトグラフィーによる除塩によって実施される。

【0037】

当該化合物を作製する代表的な方法を、以下の実施例に記載する。上記の化学変換は、本明細書に記載する教示と組み合わせて、当業者に容易にわかるであろう技術を使用して実施することができる。場合により、造影剤の合成方法には、1種又は複数種の反応溶媒の使用を含めることができる。代表的な反応溶媒には、例えば、DMF、NMP、DMSO、THF、酢酸エチル、ジクロロメタン及びクロロホルムが含まれる。反応溶液はトリエチルアミン又はDIEAなどのアミンの添加によって、中性又は塩基性に保持すること

10

20

30

40

50

ができる。場合により、化学変換（例えば反応）は周囲温度で実施し、窒素、アルゴン又はヘリウム雰囲気中で酸素及び水から保護することができる。

【 0 0 3 8 】

いくつかの実施形態において、一時的保護基を使用して、アミン、チオール、アルコール、フェノール及びカルボン酸などの他の反応官能基が反応に加わったり反応を妨げたりするのを防ぐことができる。代表的なアミン保護基には、例えば、*tert*-ブトキシカルボニル及びトリチル（弱酸性条件下で除去）、*Fmoc*（ピペリジンなどの第二級アミンの使用により除去）、及びベンジルオキシカルボニル（強酸により、又は接触水素化分解により除去）が含まれる。トリチル基は、チオール、フェノール及びアルコールの保護に使用することもできる。ある実施形態において、カルボン酸保護基には、例えば、*tert*-ブチルエステル（弱酸により除去）、ベンジルエステル（通常、接触水素化分解により除去）、及びメチル又はエチルなどのアルキルエステル（通常、弱塩基により除去）が含まれる。全ての保護基は、合成の最後に、個々の保護基についての上記の条件を使用して除去することができ、最終生成物は、本明細書に記載する教示と組み合わせて、当業者に容易にわかるであろう技術によって精製することができる。

10

【 0 0 3 9 】

以下の実施例は、本発明を例示するものであり、いかなる様式、形状、形態においても、明示的にも暗示的にも、本発明を限定するものではない。

【 実施例 】

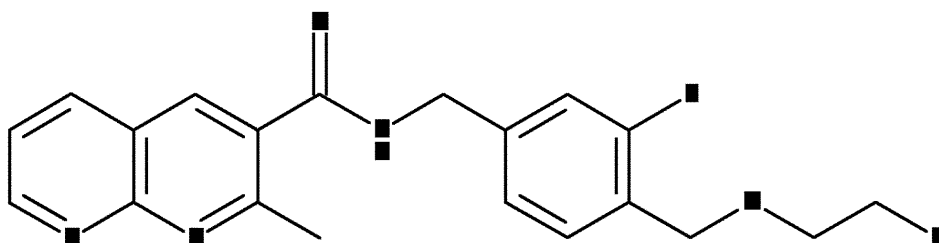
【 0 0 4 0 】

20

実施例 1

イメージング化合物の合成

実施例 1



30

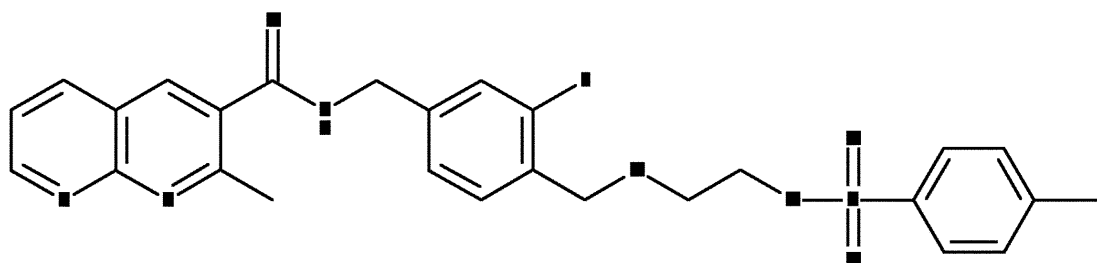
N - [[3 - フルオロ - 4 - (2 - フルオロエトキシメチル) フェニル] メチル] - 2 - メチル - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド

19 mg の 2 - [[2 - フルオロ - 4 - [[(2 - メチル - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - カルボニル) アミノ] メチル] フェニル] メトキシ] エチル 4 - メチルベンゼンスルホナート (0 . 0 3 6 mmol) と、26 mg のクリプトフィックス 222 (4 , 7 , 1 3 , 1 6 , 2 1 , 2 4 - ヘキサオキサ - 1 , 1 0 - ジアザピシクロ [8 . 8 . 8] - ヘキサコサン) (0 . 0 6 9 mmol) と、1 . 0 ml の乾燥 MeCN 中 4 mg の KF (0 . 0 6 9 mmol) との溶液を入れたフラスコを、余熱した油浴に加え、90°C で 30 分間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、水で希釈した。混合物を EtOAc で 2 回抽出した。複合有機相を塩水で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄) 、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィーにより 9 . 6 mg (72%) を得た。

40

¹H NMR (CDCl₃) 8 . 9 7 (dd , 1 H) , 8 . 0 3 (s , 1 H) , 8 . 0 1 (m , 1 H) , 7 . 4 2 (m , 2 H) , 7 . 1 9 (dd , 1 H) , 7 . 1 3 (m , 1 H) , 7 . 0 8 (t , 1 H) , 4 . 6 7 (m , 2 H) , 4 . 6 5 (s , 3 H) , 4 . 5 3 (m , 1 H) , 3 . 8 0 (m , 1 H) , 3 . 7 3 (m , 1 H) 。

【 0 0 4 1 】

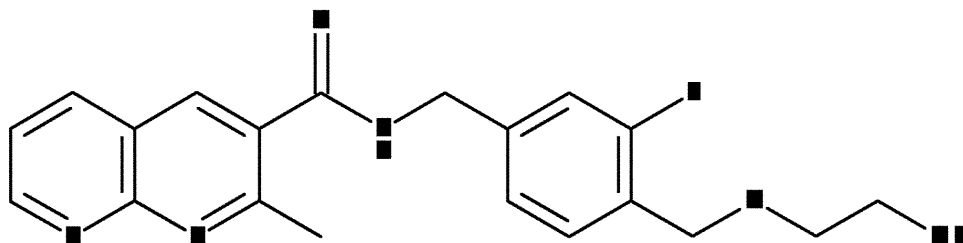


2 - [[2 - フルオロ - 4 - [[(2 - メチル - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - カルボニル) アミノ] メチル] フェニル] メトキシ] エチル 4 - メチルベンゼンスルホナート 10

25 mg のトシルクロリド (0 . 13 mmol) を、40 mg の N - [[3 - フルオロ - 4 - (2 - ヒドロキシエトキシメチル) フェニル] メチル] - 2 - メチル - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド (0 . 11 mmol) と、23 μ l のジイソプロピルエチルアミン (6 . 13 mmol) と、1 . 0 ml の CH₂Cl₂ 中 13 mg の DMAP (0 . 11 mmol) との溶液に、室温で添加した。この溶液を 2 時間攪拌した。反応混合物を SiO₂ カラムに直接入れ、フラッシュクロマトグラフィー (CH₂Cl₂ / MeOH 50 : 1) によって精製した。52 mg (90%) を得た。

¹H NMR (CDCl₃) 8 . 89 (m , 1 H) , 7 . 99 (s , 1 H) , 7 . 82 (m , 1 H) , 7 . 73 (m , 3 H) , 7 . 31 (m , 4 H) , 7 . 13 (m , 2 H) , 4 . 65 (d , 2 H) , 4 . 51 (s , 2 H) , 4 . 15 (d , 2 H) , 3 . 68 (m , 2 H) , 2 . 77 (s , 3 H) , 2 . 41 (s , 3 H) 20

【 0042 】



N - [[3 - フルオロ - 4 - (2 - ヒドロキシエトキシメチル) フェニル] メチル] - 2 - メチル - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド 30

45 μ l の塩化オキサリル (0 . 53 mmol) を、3 ml の CH₂Cl₂ に一滴の DMF を加えた中に 50 mg の 2 - メチル - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - カルボン酸 (0 . 27 mmol) を溶解した混合物に添加した。反応混合物を 1 . 5 時間攪拌し、次いで、減圧下で蒸発させて乾燥した。残留物を 3 ml の CH₂Cl₂ に溶解した。4 mg の DMAP (0 . 03 mmol) 及び 188 μ l のトリエチルアミン (1 . 35 mmol) を、溶液に添加し、次いで 54 mg の 2 - [[4 - (アミノメチル) - 2 - フルオロ - フェニル] メトキシ] エタノール (0 . 27 mmol) を添加した。反応混合物を 4 時間攪拌し、次いで、水で希釈した。相を分離し、水相を CH₂Cl₂ で抽出した。複合有機相を乾燥させ (MgSO₄) 、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、CH₂Cl₂ / MeOH 20 : 1) により 36 mg (36%) の標題化合物を得た。

¹H NMR (CDCl₃) 8 . 82 (m , 1 H) , 7 . 96 (s , 1 H) , 7 . 95 (m , 1 H) , 7 . 88 (m , 1 H) , 7 . 31 (m , 2 H) , 7 . 10 (m , 2 H) , 4 . 60 (d , 2 H) , 4 . 56 (s , 2 H) , 3 . 75 (m , 2 H) , 3 . 61 (m , 2 H) , 2 . 68 (s , 3 H) 40

【 図 1 】

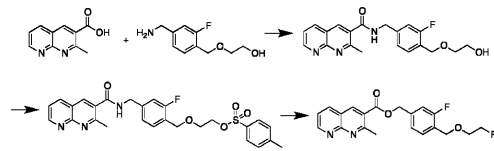


Fig. 1

フロントページの続き

(56)参考文献 国際公開第2010/097410(WO,A1)

気管支学：日本気管支研究会雑誌，2007年，Vol.29，No.3，p164-169

(58)調査した分野(Int.Cl.，DB名)

A61K 51/00

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII)

CPlus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)